UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

GABRIELA RODRIGUES CAMPOS

A SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI ASSOCIADA À DOENÇA PERIODONTAL: ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA

PIRACICABA
2019

GABRIELA RODRIGUES CAMPOS

A SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI ASSOCIADA À DOENÇA PERIODONTAL: ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Kamila Rosamilia Kantovitz

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PELA ALUNA GABRIELA RODRIGUES CAMPOS E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. KAMILA ROSAMILIA KANTOVITZ.

PIRACICABA

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

C157s

Campos, Gabriela Rodrigues, 1995-
A síndrome de Chediak-Higashi associada à doença periodontal : análise crítica da literatura / Gabriela Rodrigues Campos. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Kamila Rosamilia Kantovitz.
Coorientador: Pedro Diniz Rebouças.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Síndrome de Chediak-Higashi. 2. Doenças periodontais. I. Kantovitz, Kamila Rosamilia,1975-. II. Rebouças, Pedro Diniz,1990-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:
Chediak-Higashi syndrome
Periodontal diseases
Área de concentração: Odontopediatria
Titulação: Cirurgião-Dentista
Data de entrega do trabalho definitivo: 01-10-2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, *Sérgio Alexandre Vieira Campos, Maria Aparecida Rodrigues Campos e Bruno Rodrigues Campos* que me apoiaram constantemente em todos os anos dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do *Magnífico Reitor Prof. Dr. Marcelo Knobel.*

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade de Campinas, na pessoa do Diretor, *Prof. Dr. Francisco Haiter Neto* pela oportunidade de realizar um dos melhores cursos de graduação em odontologia da América Latina.

Ao *Prof. Dr. Wander José da Silva coordenadora dos cursos de Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, por ser um exemplo de profissional.*

À minha orientadora Profa. Dra. *Kamila Rosamilia Kantovitz* pela oportunidade, orientação e por todo suporte necessário na elaboração deste trabalho.

Ao doutorando *Pedro Diniz Rebouças* por toda ajuda, dedicação e paciência durante a coorientação da pesquisa científica.

Ao PIBIC – SAE (*Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Serviço de Apoio ao Estudante*) pela bolsa de estudos e auxílio financeiro concedido que possibilitou a execução deste trabalho.

Agradeço imensamente aos meus pais *Sérgio Alexandre Vieira Campos e Maria Aparecida Rodrigues Campos* que desde o início se fizeram presentes constantemente me apoiando, dando força e incentivando a ir cada vez mais afundo nessa jornada. Hoje cheguei até aqui por vocês e sempre serei grata.

Ao meu irmão *Bruno Rodrigues Campos*, aos meus avós *Senilde Oliveira dos Santos, Manoel Rodrigues dos Santos e Nicodemos Vieira Bastos* pelo amor e carinho que me fortaleceram e foram muito importantes pra mim.

Ao meu namorado *Ricardo Honda* pelo companheirismo, amor e carinho. Obrigada também por ser um grande incentivador e por toda ajuda.

Aos meus amigos *Ana Beatriz Safady Lopes, Marcela de Oliveira Lazzarini, Mayara Samara Silva, Ana Carla Abu Yagui Nogueira Pasquini, Wilian Segatto Zanelli, Alexa Nicole Guerrero, Amanda Farhat, Moniele Serrano e Ana Beatriz Lisa Pace* por vivenciarem comigo diariamente os obstáculos e principalmente todos os momentos bons de todos esses anos. Vocês fizeram com que esses anos fossem muito melhores, especiais e únicos, tenho certeza que nossa amizade será para toda a vida.

À *Associação Acadêmica Atlética XXI de Abril* por ter me proporcionado uma vivência única durante a graduação, que com certeza agregou muito em minha vida. Gratidão por ter me concedido amigos que levarei para a vida de todas as gerações que vivenciei.

RESUMO

A síndrome de Chediak- Higashi (CHS) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por mutações no gene regulador do tráfico lisossômico, levando à imunodeficiência generalizada e infecções piogênicas, incluindo relatos de doença periodontal grave. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise crítica da literatura sobre as características físicas, hematológicas e genéticas da CHS e sua associação com a doença periodontal. Inicialmente, 26 artigos foram identificados a partir do acervo digital do PubMed, durante o período compreendido entre janeiro de 1979 e setembro de 2019, na língua Inglesa e Portuguesa. Os termos utilizados na pesquisa foram “Chediak-Higashi syndrome" e “periodontal desease”. A lista inicial de artigos foi submetida a avaliação baseada nos títulos e resumos resultando em 20 artigos. Em uma próxima etapa, apenas relatos clínicos e que associassem a CHS e a doença periodontal foram incluídos, resultando em 06 artigos a serem analisados criteriosamente. Os critérios para exclusão foram: estudos *in vitro* e de protocolo; estudos de revisão de literatura; estudos que não relatassem a associação entre doença periodontal e síndrome de Chediak-Higashi, estudos publicados que não fossem a língua inglesa ou portuguesa, e que estivessem fora do período estudado. Pode-se concluir com a presente análise crítica da literatura e baseando em evidências científicas que em pacientes com CHS a resposta inflamatória é exacerbada em decorrência do mau controle de biofilme, podendo ocasionar perda precoce dos elementos dentários.

Palavras-chave: Síndrome de Chediak-Higashi. Doença periodontal. Revisão.

ABSTRACT

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare autosomal recessive disorder characterized by mutations in the lysosomal trafficking regulatory gene, leading to widespread immunodeficiency and pyogenic infections, including reports of periodontal disease. The aim of this study was to perform a critical analysis of the literature on the physical, hematological and genetic characteristics of CHS and its association with periodontal disease, aiming to discuss the main evidences about this association. Initially, 26 articles were identified from the PubMed digital archive, from January 1979 to September 2019, in English and Portuguese. The terms used in the search were 'Chediak-Higashi syndrome' and 'periodontal desease'. The initial list of articles underwent evaluation based on titles and abstracts, resulting in 20 articles. Exclusion criteria were: *in vitro* and protocol studies; literature review studies; studies that did not report the association between periodontal disease and Chediak-Higashi syndrome, published studies that were not in English or Portuguese, and that were outside the study period. Inclusion criteria were studies containing clinical reports between periodontal disease and Chediak-Higashi syndrome, resulting in a reduction to a total of six articles. It can conclude that the present critical analysis of the literature verified in patients with Chediak-Higashi syndrome have an exacerbated inflammatory response in reaction to poor biofilm control, which may lead to early loss of dental elements.

Key words: Chediak-Higashi Syndrome. Periodontal disease. Review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

2 REVISÃO DA LITERATURA 12

3 PROPOSIÇÃO 19

4 MATERIAIS E MÉTODOS 20

5 RESULTADOS 21

6 DISCUSSÃO 26

7 CONCLUSÃO 29

REFERÊNCIAS 30

ANEXOS 34

Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio 34

Anexo 2 – Iniciação Científica 35

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é uma doença autossômica recessiva rara e letal, com menos de 500 casos reportados nos últimos anos (Kaplan et al., 2008). Caracterizada por albinismo oculocutâneo, imunodeficiência severa, infecções piogênicas recorrentes, diátese sanguínea devido ao funcionamento comprometido das plaquetas e disfunções neurológicas como fraqueza muscular, ataxia, perda sensorial e nistagmo (Nagle et al., 1996; Spritz, 1998; Introne et al., 1999; Ward et al., 2000). É causada pela mutação patológica do regulador de tráfico lisossomal (LYST/CHS1), gene localizado no cromossomo 1q42-44, que consiste em 53 éxons, dos quais 51 são codificantes da proteína de 429kDa, denominada LYST. A LYST, também conhecida como CHS1, é uma proteína citoplasmática que modula a exocitose lisossomal (Barbosa et al., 1996; Nagle et al., 1996; Fukai et al., 1996; Tchernev et al., 2002), e evidências sugerem que a proteína ligada a esse gene funciona na formação ou tráfego de vesículas (Shoterlersuk e Gahl, 1998; Kaplan et al., 2008).

Há duas formas de apresentação da síndrome, a clássica e a atípica. A primeira, acomete cerca de 85% dos pacientes que é acompanhada pelo menos por uma vez pela ‘fase acelerada’, que pode ser fatal (Sánchez-Guiu et al., 2013). A síndrome manisfesta-se por sinais clínicos que incluem febre, anemia, neutropenia e, ocasionalmente, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e icterícia (Blume e Wolff, 1972). Pacientes que apresentam CHS possuem função celular prejudicada das células de defesa com a migração retardada de neutrófilos e monócitos (Haliotis et al., 1980; Abo et al., 1982Klein et al. 1980). Nestas condições, os pacientes jovens geralmente vão a óbito antes de completarem 10 anos de idade devido às infecções recorrentes (Karim et al., 2002).

A forma atípica da CHS é representada por cerca de 10-15% dos pacientes, na qual os pacientes sobrevivem até a fase adulta sem serem acometidos pela ‘fase acelerada’. No entanto, desenvolvem severas e debilitantes manifestações neurológicas durante sua adolescência e início da fase adulta (Sánchez-Guiu et al., 2013). As infecções de maior ocorrência em pacientes que apresentam a forma atípica da CHS são as do trato respiratório e da pele (Padgett et al., 1967; Blume et al., 1972), podendo haver um atraso na fusão de fagossomos e lisossomos, o que permite a replicação e fuga bacteriana, levando a infecções persistentes (Padgett et al., 1967; Blume et al., 1972; Baehner, 1974; Lynch, 1973; Quie, 1972; Singh et al., 1994). Além disso, os pacientes diagnosticados com a forma atípica da CHS podem apresentar leves problemas de coagulação com hematomas, hemorragias, e petéquias na mucosas (Buchanan e Handin, 1976; Rendu et al., 1983). Apesar do número de plaquetas estarem normais, elas apresentam problemas na coagulação devido a presença de corpos densos plaquetários fora do padrão normal (White, 1978; Parmlev et al., 1985).

Embora, nos últimos anos, tenha ocorrido uma evolução no entendimento da CHS em função da introdução de técnicas mais afinadas de mapeamento genético e de um melhor entendimento da função molecular da LYST/CHS1, as consequências dessa condição genética em odontologia permanecem praticamente desconhecidas, muito provavelmente em função dos limites impostos pela condição rara da doença, o que dificulta a realização de estudos clínicos controlados e/ou à coleta de materiais biológicos para posterior análise. Na literatura, relatos de casos clínicos sugerem uma associação entre a CHS e a susceptibilidade desses indivíduos a uma severa perda de inserção dos tecidos periodontais, com a indicação da presença de algumas das mesmas bactérias envolvidas no desenvolvimento e progressão da doença periodontal encontradas em pacientes clinicamente saudáveis (Delcourt-Debruyne et al., 2000; Shibutani et al., 2000; Bailleul-Forestier et al., 2008; Khocht et al., 2010). De fato, o sistema mais atual de classificação das doenças periodontais categoriza especificamente a condição periodontal em pacientes diagnosticados como uma manifestação local associada a desordens genéticas (Caton et al, 2018). Assim, reunir estudos de pacientes com doenças sistêmicas são importantes, pois podem fornecer informações referentes aos fatores hospedeiros da doença periodontal. Desta forma, buscou realizar uma análise crítica da literatura sobre as características físicas, hematológica e genética da síndrome de Chediak-Higashi e sua associação com a doença periodontal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Alzoubi et al., 2016, descreveu a reabilitação oral de dois irmãos que possuíam a CHS com implantes bilaterais de zigoma realizando acompanhamento pós-operatório de 5 anos. Um homem de 25 anos edêntulo e de uma mulher de 18 anos parcialmente dentada, ambos de etnia árabe, que foram encaminhados para confecção de novas próteses. Durante a infância, ambos pacientes tiveram coagulopatias e foram tratados. O irmão mais velho já utilizava prótese total dupla e a irmã prótese total superior e parcial removível provisória inferior, sendo que os dentes remanescentes apresentavam doença periodontal grave com perda generalizada de inserção, reabsorção óssea acentuada na mandíbula e na maxila com seio maxilar pneumatizado. As próteses eram esteticamente aceitáveis e possuíam boas dimensões verticais de oclusão. Foi realizado planejamento de nova reabilitação para os pacientes e optou-se por restaurar estética e função com a utilização de próteses sobre implantes sem associação de procedimentos avançados de enxerto. O plano de tratamento constitui na confecção de uma prótese fixa implanto suportada, sendo que dois implantes foram instalados na região zigomática e os outros 2 na região anterior da maxila, correspondendo a prótese all-on-4. Para a paciente do sexo feminino foi planejado extração da dentição remanescente e instalação imediata dos implantes. A utilização de enxertos foi descartada para a reabilitação, pois seria necessário a inserção de grande quantidade de enxerto ósseo nos pacientes, o que gerou preocupação sobre o prognóstico do enxerto devido a imunodeficiência dos irmãos. Os pacientes foram internados no dia anterior à cirurgia devido a fibrose plaquetária, sendo assim foi administrado uma unidade de plaquetas no dia da cirurgia e no pós-operatório foi administrado ácido aminocapróico líquido (Amicar 250 mg/mL) a cada 6 horas. Foi realizado a instalação dos implantes da empresa Nobel Biocare e após atingirem estabilidade primária com torque de inserção maior que 35 N, eles foram imediatamente carregados com próteses provisórias fixas. Após 4 meses sem intercorrências, foram instaladas *overdentures* removíveis com sistema barra-clipe para ambos pacientes, para permitir melhor higienização, melhor suporte labial e devido ao histórico médico dos irmãos. Após 2 anos da instalação das *overdentures*, os pacientes foram encaminhados à clínica odontológica com queixas de sangramento espontâneo, mau odor, folga das próteses, desconforto generalizado na cavidade bucal e solicitaram próteses fixas. O exame clínico revelou severa inflamação gengival generalizada, acúmulo de cálculo e biofilme, mobilidade das próteses, mau odor, hiperplasia gengival ao redor da barra de Hader e dos clipes, sangramento à palpação dos tecidos, e os acessórios dos implantes se apresentaram desgastados. Diversos fatores contribuíram para a resposta inflamatória exacerbada, como a imunidade comprometida dos pacientes, mobilidade das próteses e higiene bucal insatisfatória. Devido ao quadro odontológico dos pacientes, optou-se por realizar novas

medidas de higiene bucal, manter o uso do enxaguante microbiano e substituir as próteses removíveis do sistema Barra-clipe por próteses fixas implanto suportadas com estruturas fresadas de titânio fabricadas por sistema CAD-CAM. Após 1 ano da instalação das próteses fixas implanto suportadas, foi observado melhora geral no quadro odontológico dos pacientes, uma vez que houve melhora no controle de biofilme e a inflamação gengival foi reduzida, apresentando apenas mudança de cor suave dos tecidos na paciente do sexo feminino e sangramento moderado a sondagem no paciente do sexo masculino, quadro oposto ao de 1 ano atrás com sangramento espontâneo e dor à palpação. O exame radiográfico também se mostrou positivo pois não revelou perda óssea progressiva ao redor dos implantes axiais e o nível de satisfação dos pacientes com a prótese fixa implantossuportada foi alta.

O artigo de Rezende et al. (2013) descreve o caso de paciente de 10 anos de idade, do sexo masculino. Entre as queixas da família/paciente estavam a presença de dor e a perda prematura dos dentes decíduos a partir dos 5 anos de idade. Para a avalição da condição bucal, foram realizados exames clínicos e radiográficos, onde foi observado a ausência de lesões cariosas. Além disso, foi constatado a presença de inflamação gengival, perda de inserção periodontal, mobilidade severa situada principalmente ao redor dos incisivos inferiores e superiores e, a destruição óssea generalizada. Essas características levaram a suspeita da associação com uma patologia médica. Durante a avaliação da condição sistêmica do paciente notaram a presença de hipocromia leve. Com o intuito de obter informações sobre o histórico familiar, foi aplicado um questionário que revelou a ausência de endogamia. Em seguida, o paciente foi submetido ao exame hematológico que revelou a presença de grânulos grandes no citoplasma dos eritrócitos, sendo eles múltiplos ou únicos, além de possuírem diversos tamanhos. Essas características foram determinantes para o diagnóstico da CHS. O paciente iniciou o tratamento odontológico com a extração dos primeiros molares inferiores devido a presença de dor durante a mastigação e devido a mobilidade severa desses elementos dentais. Durante esse procedimento, houve sangramento abundante, apesar da normalidade encontrada nos resultados dos exames complementares de contagem de plaquetas e tempo de coagulação. Para o tratamento da doença periodontal, foi estabelecido protocolo de tratamento baseado no controle de infecção e redução do biofilme. Para isso, foi realizado controle mecânico através da profilaxia dentária e controle químico, com o uso de produto que continha na sua composição a solução de digluconato de clorexidina a 0,12%. Esses procedimentos foram realizados no consultório odontológico a cada dois meses. Após a introdução desse protocolo, o paciente obteve melhora da condição periodontal e permaneceu em acompanhamento.

Khocht et al. 2010, descreveu o caso de um menino afro-americano de 13 anos, que vivia em uma área rural na Geórgia (EUA), e foi levado pela mãe na Faculdade de Medicina com queixas de sangramento, inchaço gengival e mobilidade dentária que causavam dificuldades mastigatórias. O paciente foi avaliado e no exame físico observou-se que ele possuía discreta assimetria facial, mandíbula levemente prognática e durante o exame de palpação foi observado inchaço e consistência endurecida dos linfonodos submandibulares. Durante o exame clínico foi constatado grande quantidade de biofilme e cálculo, inchaço gengival, mau posicionamento dentário, diastemas entre a maioria dos dentes, giroversões, mobilidade grau 2 e 3, sangramento provocado, generalizada perda de papilas interdentais e no exame periodontal a maioria dos sítios apresentou profundidade de sondagem superior a 10 mm. Constatou-se a necessidade de exames complementares, sendo assim foi realizado biópsia gengival sob anestesia local, coleta de placas subgengivais de diversos sítios para análise microbiana, radiografia panorâmica e diversas radiografias periapicais que revelaram perda óssea alveolar generalizada e avançada, atingindo o terço apical da maioria dos dentes. O conjunto de sinais e sintomas do paciente despertou a suspeita de uma condição médica subjacente. O paciente possuía áreas de despigmentação na pele e hipopigmentação dos cílios que juntamente aos sinais odontológicos levaram a hipótese diagnóstica de CHS, apesar do paciente apresentar exame neurológico normal e ausência de atrofia ótica. Para confirmação do diagnóstico, o paciente realizou exame hematológico que revelou níveis normais de função plaquetária em resposta ao ADP, glóbulos brancos, hemoglobina, colágeno e ácido araquidônico. Em resposta a ristocetina o paciente teve resultado anormal de agregação de plaquetas e resposta positivo ao vírus Epstein-Barr o que colocou o paciente em risco de síndrome linfoproliferativa fulminante como foi observado na CHS. Esfregaço de sangue periférico mostrou a presença de grandes grânulos intracelulares em neutrófilos e outros glóbulos brancos, o que confirmou a CHS. Análises histopatológicas revelaram tecido de granulação, tecidos conjuntivos fibrosos revestidos com epitélio escamoso estratificado não queratinizado, e colônia de bactérias. Lâminas coradas com a coloração de Gram mostraram diversas bactérias Gram positivas filamentosas. Para análise microbiológica foi realizado raspagem supra gengival e três regiões com bolsas de 10 mm ou mais foram selecionadas aleatoriamente e foi coletado amostras de biofilme subgengival com pontas de papel estéreis por 30 s e colocados em frasco para análise de culturas que identificou a presença de *Prevotella intermedia* 10%, *Tannerella forsythia* 5,4%, *Porphyromonas gingivalis* 3,8%, espécies de *Campylobacter* 4,6% e espécies de *Fusobacterium* 6,2%. Baseado nos achados médicos e periodontais foi estabelecido o diagnóstico de periodontite como manifestação de doença sistêmica. Devido à profundidade das bolsas periodontais, mobilidade dentária exacerbada, gravidade da perda óssea alveolar e relatos de casos anteriores da síndrome sem sucesso em interromper a progressão da

doença, foi decidido não realizar o tratamento periodontal. Além disso, manter os dentes com envolvimento de bolsas profundas em pacientes imunossuprimidos corre-se o risco de expor o paciente a uma fonte contínua de infecções que podem ser fatais e os mesmos já não forneciam função e não poderiam servir como pilares protéticos, sendo assim o planejamento do caso foi de exodontia total e instalação de prótese total imediata. Os médicos e dentistas orientaram a mãe em relação ao diagnóstico, seriedade da doença e gerenciamento da condição sistêmica e odontológica do paciente. Devido ao risco de hemorragia, as exodontias foram realizadas em ambiente hospitalar sob anestesia geral e com a supervisão de pediatra hematologista. Imediatamente após o procedimento cirúrgico o paciente desenvolveu sangramento prolongado, sendo assim foi administrado várias unidades de concentrado de glóbulos vermelhos, plasma fresco congelado e fator de coagulação ativado recombinante.

O estudo de Bailleul-Forestier, et al. 2008 relatou o tratamento e o acompanhamento de um caso que teve duração total de 9 anos. Uma paciente de 12 anos de idade foi encaminhada para tratamento em 1998. O motivo foi a presença de inflamação gengival exacerbada e doença periodontal. Durante o levantamento das informações, constataram que não houve nenhuma intercorrência ao longo da gestação ou do parto. A paciente era filha única e não foi constatado histórico familiar de endogamia. Entre as características físicas, notava-se a coloração capilar loiro prateado, a pele leucoderme e pálida. A paciente apresentava sensibilidade a luz, sugerindo fotofobia. Além disso, foi observado retardo mental leve. Sucessivos episódios de febre na infância exigiram hospitalizações de curta duração associado a infecções cutâneas recorrentes nesse mesmo período. O tratamento foi iniciado com o uso de antibioticoterapia, mas não foram realizadas investigações imunológicas e o diagnóstico não foi estabelecido inicialmente. Após anamnese e exame clínico, foi possível concluir que a paciente não possuía histórico de cárie e que o primeiro molar inferior esquerdo foi extraído sem motivo conhecido. O índice de placa da paciente foi de 85% e o sangramento a sondagem foi de 90%. A mesma também possuía recessões gengivais, mobilidade generalizada e alto índice de bolsas periodontais sendo que mais de 30% eram entre 5 e 8 mm. Os exames radiográficos revelaram extensa reabsorção óssea com defeitos angulares localizados, sendo que teve maior incidência em mandíbula comparado com a maxila. Nos incisivos superiores e inferiores a perda óssea foi mais severa, estendendo até o terço apical da raiz. Foram realizados exames microbiológicos coletados de quatro regiões pré-determinadas e cultivadas em condições anaeróbicas em meio seletivo com alto teor de CO_2. Também foi realizado análise hematológica que obtiveram valores normais e a paciente foi diagnosticado com periodontite agressiva generalizada. Ela foi encaminhada para o departamento de Hematologia Pediátrica onde foram realizados testes de células inflamatórias e imunológicas, que mostraram que a atividade leucócito-bactericida

obteve valores normais, porém a atividade quimiotática foi menor que o padrão de referência. Os exames hematológicos mostraram grânulos grandes no citoplasma de neutrófilos e linfócitos que associados as características físicas, ajudaram a confirmar o diagnóstico da CHS. Após o diagnóstico médico no ano de 1998, o hematologista prescreveu antibioticoterapia trifásica para a paciente. A mesma também iniciou terapia com ferro devido a anemia. A terapia periodontal inicial foi de orientação de higiene bucal para controle do biofilme, porém a paciente teve dificuldade técnica para utilizar corretamente o fio dental, e realizar a escovação, sendo assim foi prescrito uma combinação de 1 g de amoxicilina com clavulanato de potássio por 10 dias a cada 24 horas. Duas semanas depois, a paciente retornou com diminuição da inflamação gengival. No ano 2000 a paciente foi reavaliada, 10 meses após o término da terapia inicial e houve melhora do prognóstico inicial. O índice de placa foi de 55%, o sangramento foi de 42% e algumas bolsas periodontais regrediram. O acompanhamento periodontal da paciente foi realizado a cada 6 semanas durante 2 anos. As avaliações microbiológicas indicaram que houve diminuição dos patógenos periodontais, com exceção de *F. nucleatum*, que aumentou para 7%. Após 9 anos de acompanhamento da paciente não foram detectados patógenos periodontais e a melhora das condições periodontais foi mantida durante a adolescência. A quantidade de dentes com mobilidade diminuiu, assim como sua severidade e não houve extrações por razões periodontais. Dieta e hábitos pontuais desenvolveram lesões cariosas, que levaram o primeiro molar superior direito para exodontia e as cavidades mais brandas foram tratadas e preenchidas com resina composta. Nove anos após os exames iniciais, houve drástica melhora na altura óssea, sendo que a lâmina dura reapareceu e a maioria dos defeitos angulares desapareceram, devido a isso o acompanhamento da paciente foi mudado para a cada 4 meses. Análises sanguíneas eram regularmente realizadas para verificar sinais do início da fase acelerada, porém durante os anos de acompanhamento a paciente nunca recebeu medicamentos imunossupressores e não progrediu para a fase acelerada.

O artigo de Shibutani et al. 2000, descreveu o caso de uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com a CHS aos 5 anos de idade. Isso foi constatado através da presença de grânulos anormalmente grandes nos leucócitos e a presença de albinismo oculocutâneo parcial. Não havia outros casos da síndrome na família. Apesar de não apresentar sintomas da fase acelerada, a atividade quimiotática avaliada pelo ensaio da câmara de Boyden representou 22% do controle, a atividade bactericida dos leucócitos foi de um terço do controle, a fagocitose estava dentro dos níveis de normalidade, porém a atividade das células naturais *killers* foi reduzida para 5%. Aos 9 anos de idade a paciente foi levada ao Hospital queixando-se de inchaço gengival, porém ela não recebeu nenhum tratamento específico, exceto orientação de higiene bucal. Após 3 anos, a paciente foi novamente ao

mesmo hospital queixando-se de mobilidade dentária e inchaço gengival severo. Foi realizado exame microbiológico e exame periodontal que obteve resultado de 50% a 70% de controle de placa durante o período. A análise microbiológica revelou diversas bactérias presentes nas bolsas periodontais como *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Porphyromonas gingivalis e Prevotella intermedia*. Além disso, os níveis séricos de anticorpos contra bactérias relacionadas a doença periodontal foram analisados através do ensaio imunoenzimático (ELISA) ligado a enzima, utilizando antígenos solúveis em bactérias homogeneizados. A quantidade de anticorpos foi superior comparado aos indivíduos saudáveis. Recessões, inchaço gengival com acúmulo de plaquetas e múltiplas cáries foram observados em diversos sítios. O primeiro molar e o incisivo inferior apresentavam mobilidade severa. Fixações temporárias foram colocadas para os dentes com mobilidade e o mau posicionamento dentário devido à perda de estrutura periodontal gerou oclusões traumáticas em muitas regiões. O tratamento periodontal inicial consistiu no controle de placa com orientação de higiene bucal, porém a paciente tinha dificuldades motoras e isso atrapalhava na correta higienização bucal. A paciente recebeu profilaxia profissional, incluindo raspagem e alisamento radicular a cada 2 semanas. O índice de sangramento e o índice de placa diminuíram com a terapia periodontal, porém a inflamação gengival severa e as bolsas profundas permaneceram. Não houve terapia cirúrgica devido a condição sistêmica da paciente. A profilaxia profissional se manteve e foi aplicado minociclina no interior das bolsas periodontais. Não houve sucesso com a fixação temporária dos dentes anteriores e alguns dentes foram extraídos devido à mobilidade dentária e abcesso periodontal. A paciente sofreu diversas infecções sistêmicas e foi submetida a antibioticoterapia, antimicrobianos, esteroides e anti-inflamatórios. Os achados mais recentes aos 21 anos mostraram perda óssea generalizada, inchaço gengival, eritema, recessões gengivais e mobilidade dentária mostrando progressão da doença periodontal.

Delcourt-Debruyne et al., 2000 publicou o caso de paciente do sexo masculino de 14 anos que procurou atendimento odontológico queixando-se de sangramento gengival e mobilidade de todos os dentes. O paciente não possuía endogamia e era o segundo filho de uma família com 4 filhos, sendo todos seus irmãos saudáveis, sem histórico familiar de imunossupressão ou doenças periodontais. Aos 2 anos de idade o paciente foi diagnosticado com alveólise, patologia que afetou negativamente seu sistema mastigatório e levou a perda espontânea de diversos dentes. Posteriormente aos 11 anos, o paciente teve perda de 2 molares e 1 pré-molar permanente e aos 14 anos o paciente apresentou periodontite agressiva, com mobilidade dentária e inflamação aguda. Fisicamente possuía estatura física normal, porém apresentava fotofobia, despigmentação dos cabelos, pele pálida, albinismo parcial e pálpebras antimonoglóides oblíquas. Exame dermatológico revelou inúmeras

manchas acastanhadas na face, nevos e não apresentou sinais de disqueratose apesar da pele seca. Foi realizado pesquisa infectológica que indicou quadros febris e hemorragias intestinais recorrentes devido a enterocolite mucomembranosa crônica, o que ocasionou perda de peso crônica do paciente. O exame neuropsiquiátrico revelou quadro de retardo mental, baixo QI, sintomas de neuropatia periférica e radiograficamente notou-se uma imagem aberta da fossa hipofisária no crânio. A avaliação odontológica mostrou que o paciente não possuía histórico de cárie e o mesmo manteve essa condição, porém apresentou exacerbada quantidade de biofilme espesso, inflamação aguda generalizada, mobilidade dentária grau 3 e 4, recessão gengival, bolsas periodontais profundas, displasia do esmalte, adenopatia submaxilar, supuração do sulco gengival, mal oclusão devido às perdas dentárias, diastemas e migração dentária. Os exames radiográficos revelaram extensa reabsorção óssea alveolar, espessamento do ligamento periodontal e perda da lâmina dura. Semanas após os exames, foi observado progressão rápida da doença periodontal mesmo realizando tratamento local e sistêmico. Os exames laboratoriais revelaram neutropenia relativa, função hepática com alto nível de fosfatase alcalina, colesterol baixo e tolerância reduzida à glicose, porém os testes de coagulação, cariótipo, células brancas, glóbulos vermelhos e plaquetas se encontravam em níveis normais. Foi realizado exame de urina que obteve níveis normais de catecolamina, o que confirmou a ausência de uma patologia adrenal. A eletroforese de proteínas no sangue revelou um nível aumentado de α2-globulina, uma hipergammaglobulina-mia difusa e imunoeletroforese sérica total, fato que indicou um aumento da imunoglobulina em comparação com o soro de controle de referência. Posteriormente a raspagem supra gengival, foi realizado uma análise microbiológica com pontas de papel estéreis para coleta do biofilme sub gengival das bolsas periodontais com maiores profundidades de sondagem. As amostras foram cultivadas e por meio dos testes enzimáticos foram identificadas somente bactérias Gram negativas como *Fusobacterium nucleatum, Campylobacter sputorum, Veillonella sp., Corynebacterium sp., Campylobacter rectus, Prevotella melaninogenica, Clostridium sp* e *Peptostreptococcus anaerobius*. No exame hematológico foi observado esfregaços de sangue periférico e da medula óssea com um número considerável de grânulos gigantes em linfócitos, eosinófilos e neutrófilos e na biópsia da medula óssea foi revelado inclusões típicas homogêneas e heterogêneas nas células precursoras de leucócitos de formas e tamanhos variáveis, fatos que foram determinantes para conclusão do diagnóstico da CHS no paciente.

3 PROPOSIÇÂO

O objetivo deste estudo foi realizar análise crítica da literatura sobre as características físicas, hematológicas e genética da síndrome de Chediak-Higashi e sua associação com a doença periodontal, visando discutir as principais evidências sobre essa associação através da análise de estudos com relatos clínicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologia

Pesquisa de Literatura

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura foi realizada pesquisa computadorizada no acervo digital do PubMed utilizando os termos de busca “Chediak-Higashi Syndrome” e “Periodontal disease”. Foram selecionados estudos no período compreendido entre janeiro de 1979 a setembro de 2019. Primeiramente, um total de 26 artigos foram originalmente identificados. Relatórios, resumos, cartas, comunicações, revisões de literatura, capítulos de livros didáticos e estudos *in vitro* foram descartados. A análise foi limitada a relatos de casos clínicos da Síndrome de Chediak-Higashi associada com a doença periodontal. Apenas artigos relacionados ao assunto na língua Inglesa e Portuguesa foram aceitos, o que resultou em 20 estudos. Em uma segunda etapa, a lista inicial de artigos foi submetida a avaliação por examinadora (GRC), a qual baseou-se nos artigos completos para selecionar a amostra final de 06 artigos.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios para inclusão foram: relatos de casos clínicos que associassem à síndrome de Chediak-Higashi com a doença periodontal e estudos que estivessem redigidos na língua portuguesa ou inglesa (Delcourt-Debruyne et al., 2000; Shibutani et al., 2000; Bailleul-Forestier et al., 2008; Khocht et al., 2010; Rezende et al., 2013; Alzoubi et al., 2016).

Os critérios para exclusão foram: estudos *in vitro* e de protocolo; casos clínicos que não associassem a doença periodontal com CHS, revisões de literatura, livros didáticos, relatórios, cartas, resumos, comunicações e artigos que não estivessem redigidos da língua portuguesa ou inglesa (Berengo et al., 1984; Charon et al., 1985; Shikata et al., 1985; White e Gallin, 1986; Yamada et al., 1987; Boxer e Morganroth, 1987; Rotrosen e Gallin, 1987; Iwakawa e Sato, 1989; De Nardin, 1991; Német et al., 1992; Del Fabbro et al., 2000; Meyle, Gonzáles, 2001; Hammer et al., 2005; Hart e Atkinson, 2007; Nualart Grollmus et al., 2007; Sharma e Whatling, 2011; Kumar et al., 2012; Hajishengallis e Hajishengallis, 2014; Albandar, 2014; Thumbigere et al., 2018;).

5 RESULTADOS

Analisando os dados obtidos nesta revisão, 06 artigos foram selecionados. O quadro 1 sumariza: primeiro autor; ano de publicação; a forma da CHS, o número de pacientes relatados; a idade e gênero dos pacientes; a raça/ etnia; a realização de exames hematológicos; o tipo da mutação genética; presença ou ausência de doença periodontal; tipo de tratamento odontológico realizado e o prognóstico. A forma mais relatada da síndrome foi a clássica ou severa. A média de idade entre os pacientes dos estudos selecionados foi de 18 anos.

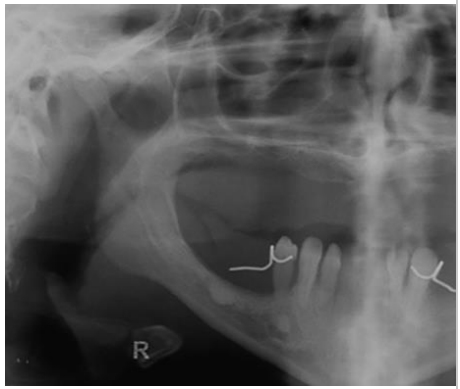
Quadro 2 ilustra as condições clínicas e radiográficas iniciais dos pacientes que apresentam CHS. Verificou-se que na maioria dos casos CHS está associada à doença periodontal. Em todos os casos relatados foi confirmado o diagnóstico da síndrome por meio de esfregaço sanguíneo, nestes a característica patológica da CHS foi a presença de grânulos de tamanho grande/moderado, únicos ou múltiplos entre as células de defesa dos pacientes e foi encontrada em todos os pacientes. Pacientes apresentavam características físicas compatíveis com CHS, como a despigmentação da pele, cabelos e ou cílios. Pode-se observar moderado acúmulo de biofilme bacteriano com sinais de inflamação marginal, recessão gengival, mobilidade dentária, perda óssea alveolar e perda de dentes devido a problemas periodontais. Houve relatos de pacientes infantis com perda precoce de dentes decíduos (Delcourt-Debruyne, 2000; Rezende et al., 2013). Não há associação da CHS com a presença de lesões cariosas.

Quadro 1 - Relatos de casos clínicos utilizados na presente revisão de literatura

Primeiro Autor	Ano	Forma da CHS*	Nº de pacientes	Idade (anos)/Gênero	Etnia	Exame hematológico	Mutação genética	Doença periodontal (%BP)	Tipo de tratamento	Prognóstico
Alzoubi	2016	C	2	18/F, 25/M	Árabe	ERII	NI	Presente NI	Exodontias; Prótese implante-suportadas	Desfavorável
Rezende	2013	C	1	10/M	Brasileiro	ERII	NI	Presente NI	Motivação; Controle do biofilme; exodontias	Favorável
Knocht	2010	NI	1	13/M	Afro-americano	Plaquetas anormais à ristocetina Sorologia positiva ao Epstein-Barr	NI	Presente BP >10 mm	Exodontias	Desfavorável
Bailleul-Forestier	2008	NI	1	12/F	Francesa	Normal	NI	Presente > 30% dos sítios 5 a 8 mm	Controle do biofilme; tratamento periodontal	Favorável
Shibutani	2000	C	1	5/F	Japonês	Baixa atividade de leucócitos: Baixo neutrófilos	NI	Presente 45,83%	Motivação; Controle do biofilme	Desfavorável
Delcourt-Debruyne	2000	NI	1	14/F	Francesa	Normal	NI	Presente NI - profundidade a sondagem	Sem intervenção	Desfavorável

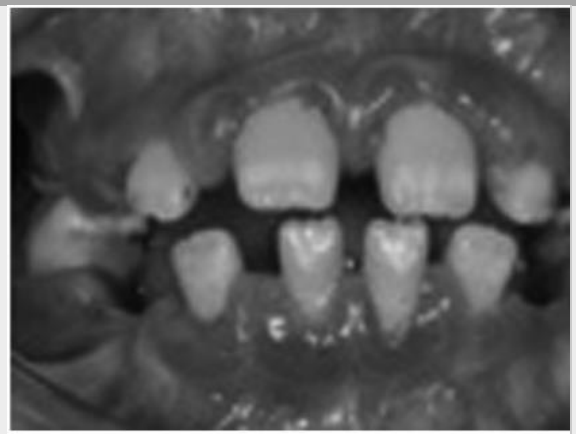
Legenda: CHS = Síndrome de Chediak-Higashi; Nº – número; % - porcentagem; BP – Bolsa periodontal; DP – Doença periodontal; IG – inflamação gengival; C – forma clássica da CHS; A – forma atípica da CHS; F – feminino; M – masculino; Cauc. – Caucasiano; NI – não informado; IS – incisivo superior; II – incisivo inferior; ERII – Exagerada resposta imuno-inflamatória.

Quadro 2 - Imagens dos aspectos clínicos e radiográficos da cavidade bucal dos pacientes com CHS na primeira consulta

Autor	Descrição Clínica e Radiográfica	Aspectos	
		Clínico Inicial	**Radiográfico Inicial (panorâmicas ou periapicais)**
Alzoubi et al., (2016)	Mobilidade das próteses		
		Não informado do paciente masculino	Não informado do paciente masculino

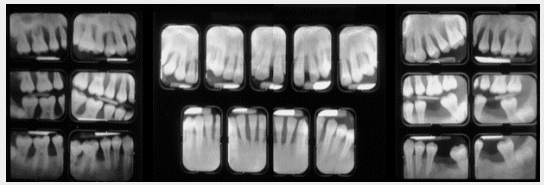
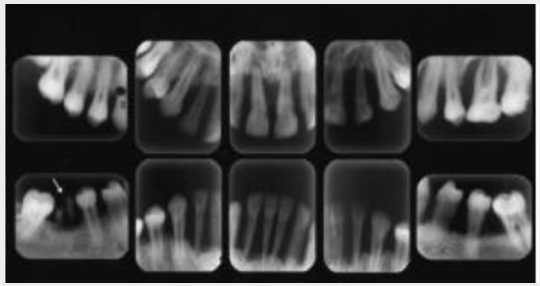
continua

continuação

Autor	Descrição Clínica e Radiográfica	Aspectos	
Rezende et al., (2013)	Mobilidade dentária; perda precoce de dentes decíduos; Inflamação gengival grave (IS e II); destruição óssea generalizada e grave.		
Knocht (2010)	Inflamação gengival; perda de papilas interdentais; quantidade exacerbada de biofilme e cálculo; mobilidade grau 2 e 3; profundidade de sondagem superior a 10 mm		

continua

conclusão

Autor	Descrição Clínica e Radiográfica	Aspectos	
Bailleul-Forestier (2008)	Inflamação gengival; destruição periodontal		
Shibutani (2000)	Severa inflamação gengival; Mobilidade dentária; Perda severa de inserção óssea.		
Delcourt-Debruyne (2000)	Inflamação gengival generalizada com hemorragia; Abundante biofilme; Mobilidade dentária; perda precoce de dentes decíduos; Recessão gengival; Falta de higiene; bolsas periodontais > 10 mm.		

6 DISCUSSÃO

A síndrome de Chediak-Higashi é uma doença autossômica recessiva rara decorrente de uma mutação no gene regulador do tráfego lisossômico (LYST), que danifica o funcionamento das células do sistema imunológico e dificulta o efetivo combate de invasores (Kaplan et al., 2008). Sendo assim, pacientes que possuem essa patologia normalmente possuem repetidas e persistentes infecções desde a primeira infância (Nagle et al., 1996; Spritz, 1998; Introne et al., 1999; Ward et al., 2000).

De acordo com a presente revisão da literatura de relatos de casos clínicos, existe uma associação entre doença periodontal e a síndrome de Chediak-Higashi (Alzoubi et al., 2016; Rezende et al., 2013; Bailleul-Forestier et al., 2008; Delcourt-Debruyne et al., 2000; Shibutani et al., 2000; Khocht et al., 2010). Observa-se no quadro 2 a descrição clínica e radiográfica com exacerbada resposta inflamatória e presença de edema gengival, presença de bolsas periodontais profundas, perda de osso alveolar, mobilidade dentária e perda precoce dos elementos dentários. Portanto, os casos relatados demonstram os sinais clínicos da doença periodontal como manifestação de doenças sistêmicas associadas com desordem imunológica (Caton et al., 2018). Contrariamente aos achados da literatura, Thumbigere et al., 2018, relatam que pacientes da forma atípica de CHS e pacientes com CHS clássica que possuem as funções das células hematopoiéticas restauradas, exibiram periodontite crônica leve, sem evidência de extensa perda óssea alveolar e esfoliação prematura dos dentes. Ainda deve-se considerar as dificuldades de estabelecer protocolos de tratamentos da doença periodontal em pacientes portadores da síndrome, devido a presença de retardo mental que dificulta a higienização e a severidade da doença, uma vez que os pacientes geralmente vão a óbito antes de alcançarem a idade adulta (Karim et al., 2002).

Outro aspecto relevante é o prognóstico desfavorável da doença periodontal nos pacientes com CHS (Quadro 2). Foi possível observar que o prognóstico da doença periodontal em pacientes portadores da síndrome de Chediak-Higashi varia de acordo com diversos fatores como: o estágio da doença periodontal no início do seu tratamento; a aceitação e motivação do paciente e dos familiares durante a higienização bucal diária, uma vez que a doença periodontal se inicia durante a primeira infância e os pacientes ainda não possuem precisão motora para realização do correto controle de biofilme; e os retornos periódicos ao dentista, pois os pacientes portadores desta síndrome necessitam de um acompanhamento odontológico regular devido a imunossupressão.

Assim, a literatura ainda não está bem definida e é controvérsia com relação a melhor opção de tratamento para pacientes com CHS (Sparber-Sauer et al., 2009). Metade

dos relatos aqui destacados optam pelo controle da infecção e da quantidade de biofilme bacteriano com acompanhamento clinico que inclui suporte à terapia periodontal bimestral e uso de clorexidina a 0,12%, procedimentos que melhoram em certos casos a saúde periodontal (Rezende et al., 2013; Bailleul-Forestier et al., 2008; Shibutani et al., 2000). Entretanto, devido a prejudicada resposta imunológica, o tratamento mutilador (exodontias) é escolhido na presença de exacerbada mobilidade dentária (Alzoubi et al., 2016; Rezende et al., 2013; Knocht e tal., 2010). De fato, as mutações LYST em pacientes com CHS podem afetar a expressão/função de receptores importantes no processo de imuno-inato, tais como TLR-2 e TLR-4, levando à resposta imunoinflamatória desregulada, que por sua vez pode influenciar o fenótipo periodontal observado em pacientes com CHS bem como o prognóstico do tratamento executado (Thumbigere et al., 2018). Ainda, acredita-se que a neutropenia e a disfunção congênita de neutrófilos na CHS levem à invasão bacteriana e à rápida destruição dos tecidos periodontais em uma idade muito precoce (Delcourt-Debruyne et al. 2000; Shibutani et al. 2000). Neste contexto, a indicação de transplante de medula óssea pode ser útil na correção da disfunção de neutrófilos em alguns pacientes (Kaplan et al., 2008).

Uma das dificuldades encontradas é a realização de um diagnóstico preciso, uma vez que existem diversas patologias com os mesmos sinais e sintomatologia característicos de imunossupressão (Karin et al., 2002). Os pacientes portadores da CHS podem apresentar características físicas clássicas da doença, de maneira enfática, ou de modo mais brando, fato que pode gerar dúvidas no diagnóstico como no caso publicado por Sharma e Whatling, 2011. Sendo assim, a realização de exames complementares como exames radiográficos, microbiológicos, hematológicos, dentre outros, são de extrema importância para diferenciação de outras patologias que estão associadas à esfoliação prematura dos dentes e periodontite, como a síndrome de Papillon Lefevre, hipofosfatasia e diabetes mellitus juvenil (Delcourt-Debruyne et al., 2000). Todos os artigos selecionados nesta revisão realizaram o exame hematológico e encontraram um número considerável de grânulos gigantes em linfócitos, eosinófilos e neutrófilos determinantes para conclusão do diagnóstico da CHS (Delcourt-Debruyne et al., 2000; Shibutani et al., 2000; Bailleul-Forestier et al., 2008; Khocht et al., 2010; Rezende et al., 2013; Alzoubi et al., 2016).

Sabe-se que as doenças periodontais estão entre as infecções mais comuns em seres humanos e também estão associadas a condições inflamatórias sistêmicas, devido a colonização e patogenicidade das bactérias envolvidas neste processo (Ferreira et al., 2017). Neste contexto, é de importância a análise da microbiota presente nos pacientes com CHS. Ressalta-se que apenas dois artigos (Knocht et al., 2010; Shibutani et al., 2000) realizaram este exame, destacando as espécies *Prevotella*, *Actinobacillus, Tannerella, Porphyromonas*

gingivalis, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, bactérias gram negativas relacionadas com a doença periodontal (Jung et al., 2019). Em contrapartida, mesmo com a baixa imunidade dos pacientes com CHS não foi observada perda precoce de dentes por motivo de doença cárie.

Diante de uma síndrome rara na literatura, essa revisão de literatura aponta que estes relatos de casos clínicos foram de suma importância para o melhor conhecimento da CHS. Ainda que a condução destes casos deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar que envolve manejo laboratorial e clínico para tratar a doença e restaurar a função mastigatória destes pacientes. Deve-se considerar que distúrbios genéticos, resultam em modificação da estrutura periodontal ou imune ou das respostas inflamatórias, podendo resultar na destruição periodontal da pessoa afetada e em um prognóstico desfavorável. Estudos futuros dos mecanismos que estão envolvidos neste processo devem ser conduzidos para que o clínico possa conduzir cada vez melhor esses casos.

7 CONCLUSÃO

Com esta análise crítica da literatura foi possível concluir que os pacientes com síndrome de Chediak-Higashi possuem resposta inflamatória exacerbada em resposta ao mau controle de biofilme podendo ocasionar perda precoce dos elementos dentários e prognóstico desfavorável.

REFERÊNCIAS[*]

Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. Periodontol 2000. 2014 Jun;65(1):7-12. doi: 10.1111/prd.12013.

Alzoubi F, Bedrossian E, Wong A. Oral rehabilitation of patients with Chediak-Higashi syndrome using zygoma and root form implant-supported fixed prostheses: A report of two patients. J Prosthet Dent. 2016 Dec;116(6):831-835. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.07.002.

Bailleul-Forestier I, Monod-Broca J, Benkerrou M, Mora F, Picard B. Generalized periodontitis associated with Chédiak-Higashi syndrome. J Periodontol. 2008 Jul;79(7):1263-70. doi: 10.1902/jop.2008.070440.

Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. Nature. 1996 Jul 18;382(6588):262-5. Erratum in: Nature 1997 Jan 2;385(6611):97.

Berengo M, Barbato A, Monciotti CM. [Chediak-Higashi syndrome: localization in the oral cavity]. G Stomatol Ortognatodonzia. 1984 Apr-Jun;3(2):244-7.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S1-S8. doi: 10.1002/JPER.18-0157.

Charon JA, Mergenhagen SE, Gallin JI. Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. J Oral Pathol. 1985 Feb;14(2):150-5.

Delcourt-Debruyne EM, Boutigny HR, Hildebrand HF. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chédiak-Higashi syndrome. J Periodontol. 2000 May;71(5):816-24.

Del Fabbro M, Francetti L, Pizzoni L, Weinstein RL. [Congenital neutrophildefects and periodontal diseases]. Minerva Stomatol. 2000 Jun;49(6):293-311.

De Nardin E. [Role of neutrophils in periodontal disease]. Prog Odontoiatr. 1991 Mar;4(3):15-20.

[*] De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. J Periodontal Res. 2017 Aug;52(4):651-665. doi: 10.1111/jre.12436.

Fukai K, Oh J, Karim MA, Moore KJ, Kandil HH, Ito H, et al. Homozygosity mapping of the gene for Chediak-Higashi syndrome to chromosome 1q42-q44 in a segment of conserved synteny that includes the mouse beige locus (bg). Am J Hum Genet. 1996 Sep;59(3):620-4. PubMed PMID: 8751863;

Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. Periodontol 2000. 2007;45:95-112.

Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. J Dent Res. 2014 Mar;93(3):231-7. doi: 10.1177/0022034513507956.

Hammer AS, Andersen TH, Eriksen T, Kortegaard HE, Dietz HH, Chriél M. Radiographic evaluation of destructive periodontal disease in blue mink in relation to age and blood morphology. Can J Vet Res. 2005 Apr;69(2):128-34.

Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. Mol Genet Metab. 1999 Oct;68(2):283-303.

Iwakawa Y, Sato I. [Effects of the soft diet on the periodontium and the leukocyte functions of the beige mouse]. Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi. 1989 Jun;31(2):424-33.

Jung YJ, Miller DP, Perpich JD, Fitzsimonds ZR, Shen D, Ohshima J, et al. Porphyromonas gingivalis Tyrosine Phosphatase Php1 Promotes Community Development and Pathogenicity. MBio. 2019 Sep 24;10(5). pii: e02004-19. doi: 10.1128/mBio.02004-19.

Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. Curr Opin Hematol. 2008; 15:22–9.

Khocht A, Viera-Negron YE, Ameri A, Abdelsayed R. Periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome in a young African American male. J Int Acad Periodontol. 2010 Apr;12(2):49-55.

Kumar A, Masamatti SS, Virdi MS. Periodontal diseases in children and adolescents: a clinician's perspective part 2. Dent Update. 2012 Nov;39(9):639-42, 645-6, 649-52.

Meyle J, Gonzáles JR. Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001;26:92-112.

Német K, Szabó A, Petrányi G. When should granulocyte function be checked? Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1992;40(1):59-63.

Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. Nat Genet 1996;14:307–11.

Nualart Grollmus ZC, Morales Chávez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 May 1;12(3):E211-5.

Rezende KM, Canela AH, Ortega AO, Tintel C, Bönecker M. Chediak-Higashi syndrome and premature exfoliation of primary teeth. Braz Dent J. 2013 Nov-Dec;24(6):667-70. doi: 10.1590/0103-6440201302258

Rotrosen D, Gallin JI. Disorders of phagocyte function. Annu Ver Immunol.1987;5:127-50.

Sharma G, Whatling R. Case report: premature exfoliation of primary teeth in a 4-year-old child, a diagnostic dilemma. Eur Arch Paediatr Dent. 2011 Dec;12(6):312-7.

Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo N, Iwayama Y. Long-term follow-up of periodontitis in a patient with Chédiak-Higashi syndrome. A case report. J Periodontol. 2000 Jun;71(6):1024-8.

Shikata H, Hiramatsu M, Ikeda K, Utsumi N, Asano T, Shikata T. Reduced collagen biosynthesis in oral mucosa of beige (Chediak-Higashi) mice. Experientia. 1985 Mar 15;41(3):365-6.

Shotelersuk V, Gahl WA. Hermansky–Pudlak Syndrome: Models for intracellular vesicle formation. Mol Genet Metab 65:85–96, 1998.

Sparber-Sauer M, Hönig M, Schulz AS, zur Stadt U, Schütz C, Debatin KM, et al. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or wit persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009 Sep;44(6):333-8. doi:10.1038/bmt.2009.34.

Spritz RA. Genetic defects in Chediak–Higashi syndrome and the beige mouse. J Clin Immunol 1998;18:97–105.

Tchernev VT, Mansfield TA, Giot L, et al. The Chediak–Higashi protein interacts with SNARE complex and signal transduction proteins. Mol Med 2002;8:56–64.

Thumbigere Math V, Rebouças P, Giovani PA, Puppin-Rontani RM, Casarin R, Martins L, Wang L, et al. Periodontitis in Chédiak-Higashi Syndrome: An Altered Immunoinflammatory Response. JDR Clin Trans Res. 2018 Jan;3(1):35-46. doi: 10.1177/2380084417724117.

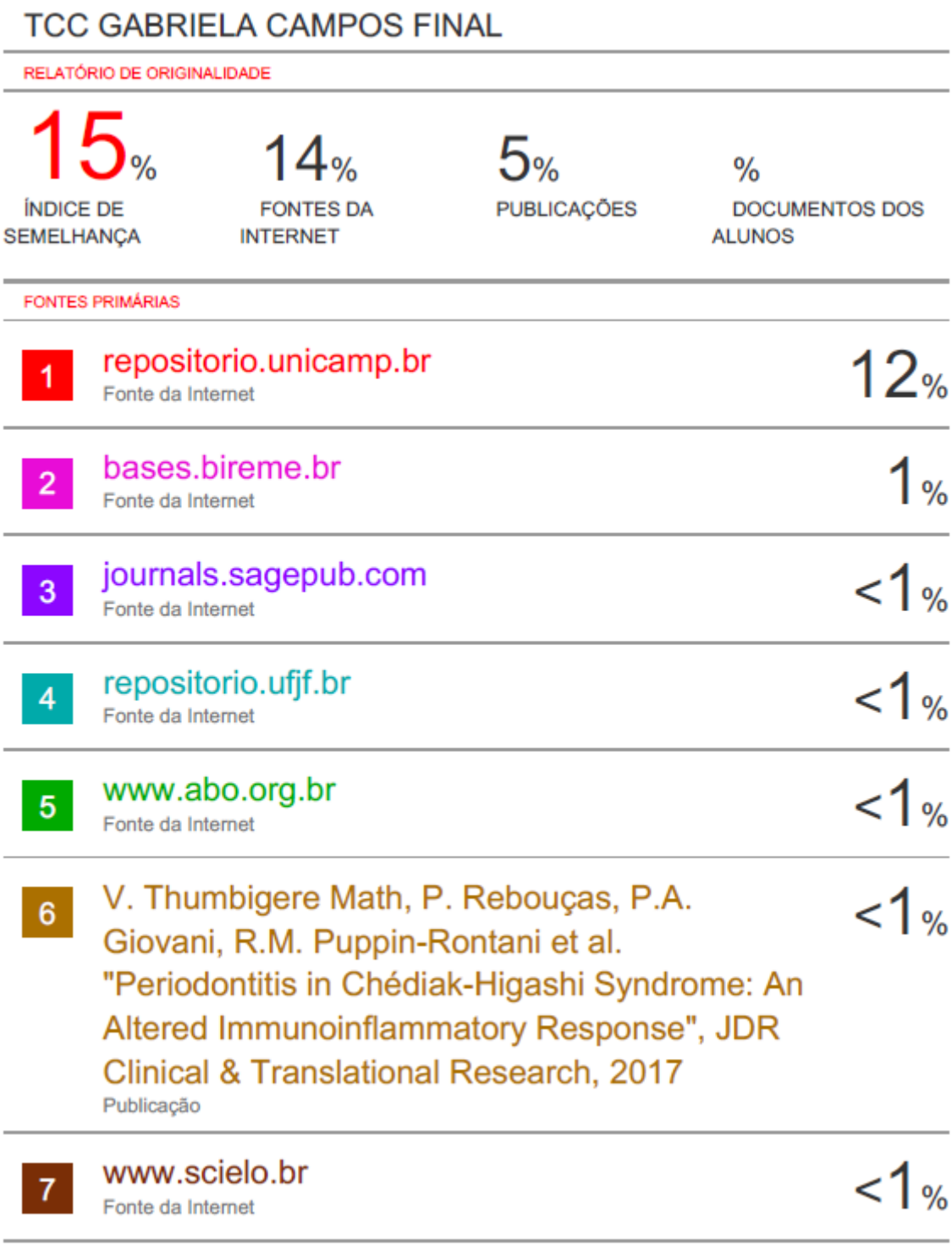
Ward DM, Griffiths GM, Stinchcombe JC, Kaplan J. Analysis of the lysosomal storage disease Chediak–Higashi syndrome. Traffic 2000;1:816–822.

White CJ, Gallin JI. Phagocyte defects. Clin Immunol Immunopathol. 1986 Jul;40(1):50-61.

Yamada K, Aida Y, Tanigawa K, Hatakeyama T, Toda Y, Maeda K, et al. [Studies on the functions of antibodies reactive with periodontopathic bacteria. I. Serum IgG of Chediak-Higashi syndrome sensitized Bacteroides gingivalis to augment superoxide anion generation by polymorphonuclear leukocytes]. Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi. 1987 Jun;29(2):506-12

ANEXOS

Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio

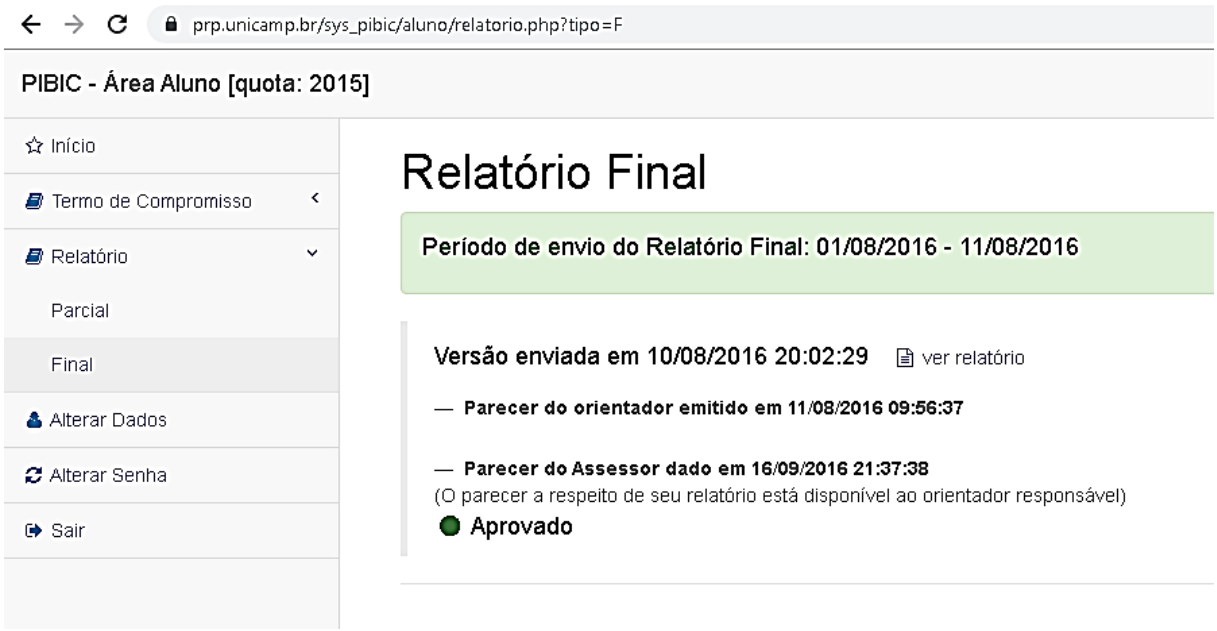


TCC GABRIELA CAMPOS FINAL

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

15%	14%	5%	%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1	repositorio.unicamp.br Fonte da Internet	12%
2	bases.bireme.br Fonte da Internet	1%
3	journals.sagepub.com Fonte da Internet	<1%
4	repositorio.ufjf.br Fonte da Internet	<1%
5	www.abo.org.br Fonte da Internet	<1%
6	V. Thumbigere Math, P. Rebouças, P.A. Giovani, R.M. Puppin-Rontani et al. "Periodontitis in Chédiak-Higashi Syndrome: An Altered Immunoinflammatory Response", JDR Clinical & Translational Research, 2017 Publicação	<1%
7	www.scielo.br Fonte da Internet	<1%

Anexo 2 – Iniciação Científica